

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1924

THÈSE

No

424

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

GUILLERMO-JOSÉ PONCE DE LÉON

Né le 17 Octobre 1896 à Lima (Pérou)

---

# De quelques cas de Bismutho-résistance

---

CONTRIBUTION

à l'étude du Bismuth en Syphiligraphie

---

---

*Président de Thèse* : M. le Professeur JEANSELME

---

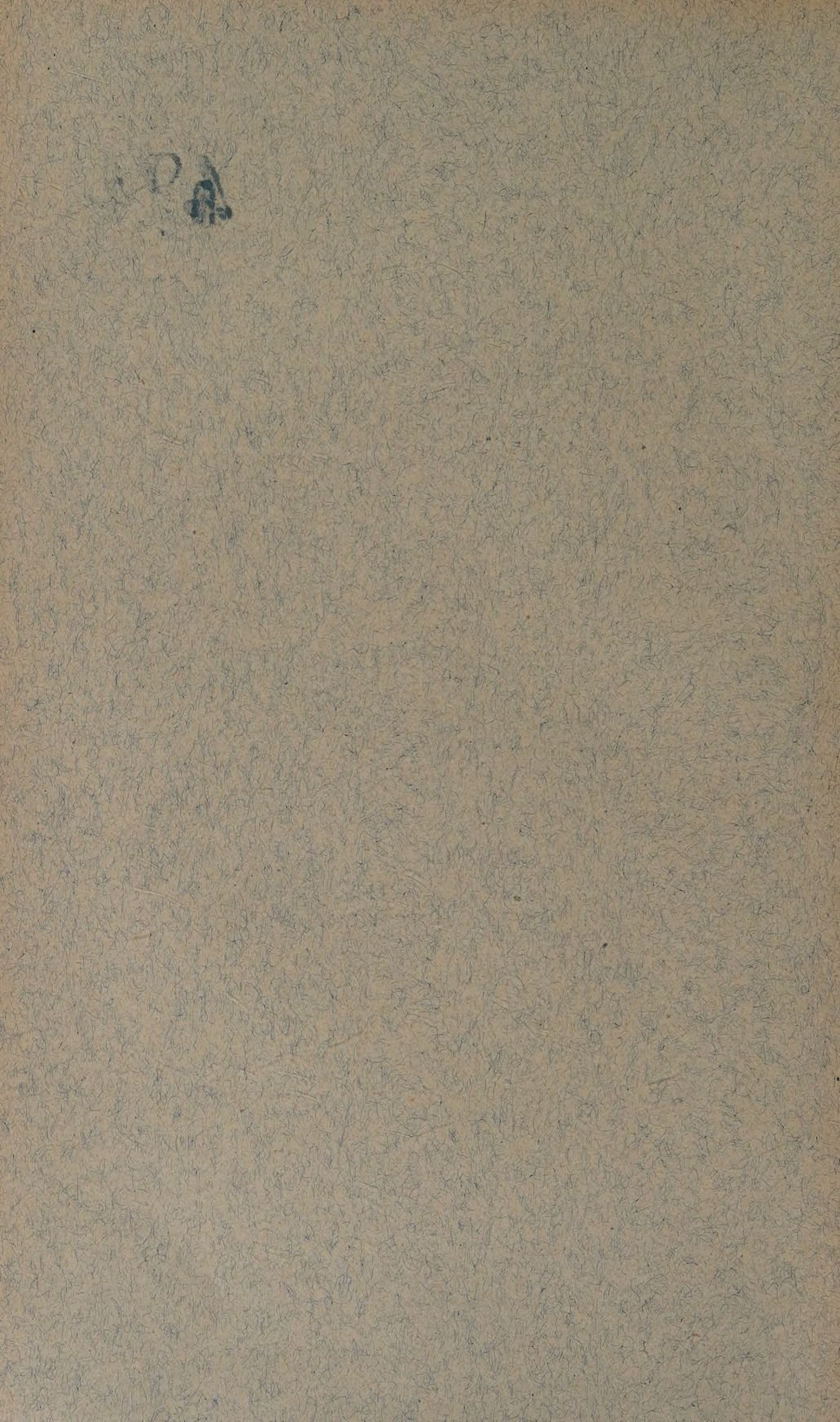
---

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924



424

THÈSE  
POUR LE DOCTORAT  
EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

GUILLERMO-JOSÉ PONCE DE LÉON

Né le 17 Octobre 1896 à Lima (Pérou)

---

De quelques cas de Bismutho-résistance

---

CONTRIBUTION

à l'étude du Bismuth en Syphiligraphie

---

*Président de Thèse* : M. le Professeur JEANSELME

---

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924



LE DOYEN..... M. ROGER.

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                               |                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| Anatomie .....                                                | NICOLAS.        |
| Anatomie médico-chirurgicale .....                            | CUNÉO.          |
| Physiologie .....                                             | Ch. RICHET.     |
| Physique médicale .....                                       | André BROCA.    |
| Chimie organique et chimie générale.....                      | DESGREZ.        |
| Bactériologie .....                                           | BEZANÇON.       |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....             | BRUMPT.         |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                    | Marcel LABBÉ.   |
| Pathologie médicale .....                                     | SICARD.         |
| Pathologie chirurgicale .....                                 | LECÈNE.         |
| Anatomie pathologique .....                                   | LETULLE.        |
| Histologie .....                                              | PRENANT.        |
| Pharmacologie et matière médicale.....                        | RICHAUD.        |
| Thérapeutique .....                                           | CARNOT.         |
| Hygiène .....                                                 | Léon BERNARD.   |
| Médecine légale .....                                         | BALTHAZARD.     |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....               | MÉNÉTRIÉR.      |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                     | ROGER.          |
|                                                               | GILBERT.        |
| Clinique médicale .....                                       | CHAUFFARD.      |
|                                                               | ACHARD.         |
|                                                               | WIDAL.          |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....               | MARFAN.         |
| Clinique des maladies des enfants.....                        | NOBÉCOURT.      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE.      |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....          | JEANSELME.      |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                 | GUILLAIN.       |
| Clinique des maladies infectieuses.....                       | TEISSIER.       |
|                                                               | DELBET.         |
| Clinique chirurgicale .....                                   | HARTMANN.       |
|                                                               | LEJARS.         |
|                                                               | GOSSET.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                | De LAPERSONNE   |
| Clinique urologique .....                                     | LEGUEU.         |
|                                                               | COUVELAIRE.     |
| Clinique d'accouchements .....                                | BRINDEAU.       |
|                                                               | JEANNIN.        |
| Clinique gynécologique .....                                  | J.-L. FAURE.    |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....            | BROCA (Auguste) |
| Clinique thérapeutique médicale.....                          | VAQUEZ.         |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                       | SEBILEAU.       |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                      | DUVAL.          |
| Clinique propédeutique .....                                  | SERGENT.        |

## II. — AGREGES EN EXERCICE

### MM.

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| ABRAMI.....     | Pathologie médicale.                    |
| ALGLAVE.....    | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| AUBERTIN.....   | Pathologie médicale.                    |
| BASSET.....     | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| BEAUDOUIN.....  | Pathologie médicale.                    |
| BINET.....      | Physiologie.                            |
| BLANCHETIÈRE.   | Chimie biologique.                      |
| BRANCA.....     | Histologie.                             |
| BRULÉ.....      | Pathologie médicale.                    |
| BUSQUET.....    | Pharmacologie et ma-<br>tière médicale. |
| CADENAT.....    | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| CHAMPY.....     | Histologie.                             |
| CHIRAY.....     | Pathologie médicale.                    |
| CLERC.....      | Pathologie médicale.                    |
| DEBRÉ.....      | Hygiène.                                |
| I. de JONG..... | Anatomie pathologique.                  |
| DUVOIR.....     | Médecine légale.                        |
| ÉCALLE.....     | Obstétrique.                            |
| FIESSINGER..... | Pathologie médicale                     |
| FOIX.....       | Pathologie médicale.                    |
| GARNIER.....    | Pathologie expériment.                  |
| HARVIER.....    | Pathologie médicale.                    |
| HEITZ-BOYER...  | Urologie.                               |
| HOVELACQUE....  | Anatomie.                               |
| JOYEUX.....     | Parasitologie.                          |

### MM.

|                  |                                         |
|------------------|-----------------------------------------|
| LABBÉ (Henri)... | Chimie biologique.                      |
| LARDENNOIS.....  | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| LE LORIER.....   | Obstétrique.                            |
| LEMAITRE.....    | Oto-rhino-laryngologie                  |
| LEMIERRE.....    | Pathologie médicale.                    |
| LÉVY-SOLAL.....  | Obstétrique.                            |
| LHERMITTE.....   | Pathologie mentale.                     |
| LIAN.....        | Pathologie médicale.                    |
| MATHIEU.....     | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| METZGER.....     | Obstétrique.                            |
| MOCQUOT.....     | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| MONDOR.....      | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| MOURE.....       | Pathologie chirurgic <sup>1</sup> .     |
| MULON.....       | Histologie.                             |
| PHILIBERT.....   | Bactériologie.                          |
| RIBIERRE.....    | Pathologie médicale.                    |
| RICHET Fils..... | Physiologie.                            |
| ROUVIÈRE.....    | Anatomie.                               |
| STROHL.....      | Physique médicale.                      |
| TANON.....       | Pathologie médicale.                    |
| TIFFENEAU.....   | Pharmacologie et ma-<br>tière médicale. |
| VAUDESCAL.....   | Obstétrique.                            |
| VERNE.....       | Histologie.                             |
| VILLARET.....    | Pathologie médicale.                    |
| WELTER.....      | Ophtalmologie.                          |

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

### MM.

|               |                      |
|---------------|----------------------|
| CAMUS.....    | Physiologie.         |
| GOUGEROT..... | Pathologie médicale. |
| GUÉNIOT.....  | Obstétrique.         |

### MM.

|               |                        |
|---------------|------------------------|
| RETTERER..... | Histologie.            |
| ROUSSY.....   | Anatomie pathologique. |

#### IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

| MM.                  |                              | MM.           |                                  |
|----------------------|------------------------------|---------------|----------------------------------|
| AUVRAY.....          | Clinique chirurgicale.       | OMBRÉDANNE... | Clinique chirurgicale infantile. |
| CHEVASSU.....        | Clinique chirurgicale.       | PROUST.....   | Clinique chirurgicale.           |
| LAIGNEL-LAVASTINE... | Clinique médicale.           | RATHERY.....  | Clinique médicale.               |
| LEREBoullet..        | Clinique médicale infantile. | SCHWARTZ..... | Clinique chirurgicale.           |
| LÉRI.....            | Clinique médicale.           | TERRIEN.....  | Clinique ophtalmologie.          |
| LÉPER.....           | Clinique médicale.           |               |                                  |

#### V. — CHARGES DE COURS

|                          |                                                                                                                                        |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé... | Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY .....               | Stomatologie.                                                                                                                          |
| IV... ..                 | Education physique.                                                                                                                    |
| LEDOUX-LEBARD ....       | Radiologie clinique.                                                                                                                   |

---

*Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PERE. — A MA MERE

En témoignage de mon affection et pour  
les remercier des sacrifices qu'ils m'ont  
consentis.

---

A MES FRERES ET SŒURS

---

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Officier de la Légion d'Honneur ;  
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être  
mon Président de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LORTAT-JACOB

Chevalier de la Légion d'Honneur ;

Médecin des Hôpitaux.

Qui a été notre Maître pendant nos études et qui a bien voulu nous inspirer et nous aider dans ce travail; qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse amitié et reconnaissance.

## A MES MAITRES DE STAGE

M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN ;

M. LE PROFESSEUR CARNOT ;

M. LE PROFESSEUR BROCA ;

M. LE PROFESSEUR LEGUEU ;

M. LE PROFESSEUR TEISSIER ;

M. LE PROFESSEUR MARFAN ;

M. LE PROFESSEUR NOBECOURT ;

MM. LES DOCTEURS MICHON, BENZAUDE, MADIE  
ET DEMELIN

Accoucheur des Hôpitaux.

En leur priant de bien vouloir trouver  
ici l'expression de ma reconnaissance  
pour le bon enseignement qu'ils m'ont  
prodigué.

---

Pendant les deux années d'*externat provisoire* que j'ai fait dans les Hôpitaux de Paris, ce sont mes Maîtres MM. les Docteurs Lortat-Jacob (Lariboisière) et Arrou (à la Pitié) qui m'ont accueilli et donné leurs conseils avisés. Je les remercie profondément de tout le profit qu'ils nous ont donné l'occasion d'en tirer.

Que M. le Docteur Diet, de Saint-Nazaire, veuille trouver ici ma reconnaissance pour le bon enseignement qu'il m'a prodigué pendant les six mois que j'ai été interne à l'Hôpital Militaire-Civil de Saint-Nazaire.

Je prie aussi M<sup>lle</sup> le Docteur Pascal d'accepter mes remerciements pour ses bons conseils lorsque je suis venu faire un court séjour comme interne provisoire à l'Asile d'aliénés de Chalons-sur-Marne dans le but de compléter mes connaissances en maladies mentales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DON JOSÉ PARDO  
Ancien Président de la République du Pérou ;  
Ancien Recteur de l'Université de Lima.

Qui est le fidèle gardien de ces vertus  
si hispano-américaines faites de générosité  
et de bonhomie; qu'il veuille trouver  
ici l'expression de ma reconnaissance et  
de mon attachement personnel.

---

A SA FAMILLE

A GERMAINE LAMBERT

---

A LA MÉMOIRE DE LEANDRO ABAUNZA

Nous étions nombreux, cher ami, pour aborder la lutte, plusieurs de vous sont restés; en arrivant à cette étape où sûrement nous avions tous rendez-vous, je n'aurais su passer sans jeter vers vous une pensée d'amer regret. A toi qui m'étais si cher je te prie de le leur dire.

## INTRODUCTION

---

J'ai cru qu'il serait intéressant d'ajouter ces quelques lignes à la littérature du bismuth pourtant déjà assez chargée pour une si jeune médication.

En effet, nombreux sont les travaux qu'illustrent l'emploi du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis; diverses thèses ont été soutenues à la Faculté sur l'emploi, l'état actuel et les accidents ou incidents de la médication bismuthée dans la syphilis. Nouvelle médication, aux plus heureux résultats. L'avènement du bismuth en syphiligraphie est une question qui est située actuellement à sa véritable place et que personne ne discute, nombreux sont les travaux qui le démontrent.

Pourtant une question qui n'avait pas encore été touchée, ou plutôt qui l'avait été dans des travaux et communications éparses, c'était la question de la bismutho-résistance. Il nous a paru intéressant de grouper, d'assembler ces divers travaux épars, en ajoutant quelques nouvelles observations inédites, en un seul travail d'ensemble et d'en tirer, d'en déduire une conclusion qui puisse, peut-être, contribuer à la connaissance du nouveau et précieux médicament.

Cependant, je me suis heurté à des difficultés tenant, d'abord, à la jeunesse de la médication; dans d'autres cas, les cas de bismutho-résistance ont été constatés, mais les observations précises manquent; il y a pourtant quelques rares services où on les nie absolument, ce qui n'est que pour augmenter l'intérêt et l'importance du nouveau médicament; ailleurs, on ne l'emploie pas seul, mais simultanément, associé à d'autres médicaments, aux arsenicaux le plus fréquemment, et dans ces cas il ne peut pas être question de chercher de la bismuth-résistance.

Nous avons pourtant pu réunir quelques observations; j'en publie les plus nettes, les plus typiques, et surtout celles qui en font un cas spécial. Je les ai recueillies dans divers services, mais c'est à l'Hôpital Saint-Louis et dans le service de mon Maître M. LORTAT-JACOB qui, d'ailleurs, nous a inspiré l'idée de notre thèse, que nous avons trouvé les premières, d'abord, et ensuite les mieux étudiées; qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance, ainsi que M. Roberti pour les bons conseils qu'ils ont bien voulu nous donner.

---

## DES MERCURO ET ARSENO-RÉSISTANCE

---

Il me paraît inutile de parler de mercuro-résistance, personne n'ignore les nombreux cas de syphilis rebelles qu'on trouvait partout avant l'avènement des arsenicaux.

« Le cas de ce malade qui traînait d'hôpital en hôpital, et depuis des années, avec des ulcérations cutanées inguérissables, atteint des ostéites des tibias et des os du pied, ce qui en faisait du malheureux un infirme, un impotent, confiné au lit, cachectique fiévreux, présentant en plus des ostéites des os du crâne et état général précaire; ce malade, qui était un syphilitique, avait suivi à l'époque le traitement le plus intensif; il avait reçu 250 injections de benzoate d'hydrargire en 365 jours, avait avalé un nombre aussi respectable de pilules, subi des onctions et épuisé l'arsenal antisyphilitique de l'époque sans éprouver le moindre changement. Or, il suffit à ce malade de recevoir en 1910 soixante centigrammes de 606 pour voir guérir en l'espace de 15 jours tous ses accidents. » (Milian.)

C'est à la suite de ces succès qu'on cria victoire,

on croyait enfin posséder le médicament devant lequel aucune syphilis, aucun accident ne résisterait. Mais, bientôt, il fallut se rendre à l'évidence; comme pour le mercure, il y avait aussi des véroles auxquelles l'arsenic ne changeait rien.

Nombreux ont été depuis les travaux concernant la mercurio et l'arséno-résistance, et nombreux les traitements préconisés avec plus ou moins de résultats.

Mais vint le bismuth et, devant ses premiers succès, on crut tenir enfin et une fois de plus le médicament infailible. Je cite dans la Bibliographie les nombreux travaux et thèses sur la question des arseno et mercurio-résistances traitées et guéries par le bismuth.

Une fois de plus, on avait cru en finir pour toujours avec les résistances. On pensa que rien ne résisterait au bismuth. Nombreux étaient les cas d'arséno-résistance; selon la statistique les cas d'arséno-résistance étaient demeurés aussi fréquents que ceux de mercurio-résistance; c'est d'ailleurs pour obvier à ces cas qui se présentaient assez souvent qu'Erlich préconisa sa « dose massive », et cela d'accord avec sa théorie de la résistance, théorie pluro-parasitaire dont je parlerais plus loin.

On pourrait d'ailleurs établir un parallèle entre les arseno-résistances et les bismutho-résistances. Dès 1912, divers auteurs avaient signalé des cas d'arséno-résistance; des malades traités régulièrement avaient présenté, soit au cours du traitement ou même à courte échéance après le traitement, des lésions syphilitiques; chez d'autres atteints de syphilis primaire ou

secondaire le traitement n'avait pu empêcher la syphilis d'évoluer librement et les malades de présenter des lésions de syphilis secondaire ou tertiaire; dans d'autres cas, il s'agissait de malades présentant des ulcérations syphilitiques ou autres lésions et qui, soumis au traitement, n'éprouvaient aucun changement; parfois la lésion s'arrêtait et restait stationnaire; dans d'autres cas, elle s'améliorait, mais passagèrement, puis reprenait comme si le malade n'était pas traité; dans d'autres cas, l'évolution des lésions ne se ressentait en rien du traitement, ces lésions continuant à évoluer dès le début du traitement sans sembler s'apercevoir de la médication.

Cela se passait pourtant en 1913, et à cette époque on est en droit de se demander s'il s'agissait de résistance vraie ou simplement de cas de traitement insuffisant.

Gaucher et Lévy Frankel avaient réuni à cette époque une cinquantaine d'observations d'arseno-résistance; dans beaucoup de ces cas il semble qu'il s'agissait plutôt d'insuffisance de traitement qui se justifit d'ailleurs amplement. On était en 1913.

Mais par la suite les cas d'arseno-résistance ne laissent plus aucun doute; des malades traités d'une façon intensive et suivie continuent à présenter des lésions ou des récidives au cours du traitement. A ce point de vue l'observation de Milian est très nette. (Je l'emprunte à l'intéressant manuel de MM. Brin et Legrain : « *Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis* », de chez Doin.)

« Il s'agit d'un malade couvert de syphilides papuleuses et qui n'a pas encore été traité. Il reçoit d'abord cinq injections de novarsenobenzol aux doses de 30, 30, 45, 60, 60 centigrammes. A la cinquième injection, nouvelle explosion de syphilides papuleuses du trouc.

« Il reçoit à nouveau 85, 90, 90, 90 centigr., soit quatre nouvelles injections de novarsenobenzol ; l'éruption disparaît presque entièrement dès la huitième injection. On continue sans interruption à traiter le malade par l'huile grise ; à la cinquième injection, récurrence de syphilides linguales, épicondylite droite, périostite.

« Le malade est guéri finalement par le bismuth de tous ses accidents et d'une façon définitive. »

Nombreuses sont les observations dans la littérature de syphiligraphie de cas précis et bien étudiés de *résistance*. (Thèse de Lavaux 1920, avec 13 observations à l'appui.) D'ailleurs, tous les syphiligraphes les ont observé et de tout temps ; je cite au hasard quelques noms liés à cette question et l'ayant étudiée, et à qui nous avons emprunté leurs constatations : Leroy-Bing, Aubry, Bralez, Blum, Marcoglou, Fernet, Ravaut, Erlick, Renault, Milian, Fournier et Quenot, Balzer, Leredde, Levaditi et Marie.

---

## LE BISMUTH

---

Il me paraît inutile dans mon travail, après tout ce qui a été publié et après les thèses qui ont été faites sur la question, de refaire à fond l'historique du bismuth, de la médication bismuthée, d'abord, en gastro-entérologie, puis en dermatologie et en syphiligraphie finalement.

Il me paraît inutile aussi de faire une étude approfondie de l'état actuel de la médication bismuthée, de ses incidents ou de ses accidents, points qui tous ont été déjà traités dans d'autres travaux. Nous nous bornerons donc à faire un bref rappel de ce qui a été le bismuth, dont l'histoire se perd dans la nuit des temps, si l'on peut dire.

En syphiligraphie c'est d'abord sous la forme de poudre à saupoudrer sur les plaies qu'on commença à employer le bismuth. C'est sous la forme de pâte de Beck qu'on l'employa aussi, et les premières observations d'intoxications bismuthiques se produisirent au niveau de plaies et des trajets fistuleux que l'on traitait par le bismuth, car on connaissait l'inocuité du médicament pris par voie buccale. J'insisterais

d'abord un peu plus loin sur cette question de l'intoxication bismuthique, lorsque je parlerais de certaines récidives en cours de traitement et qui pourraient être prises pour des accidents dûs au bismuth.

C'est à M. Balzer que, le premier en 1889, revient l'honneur d'avoir songé au bismuth dans le traitement de la syphilis; ses applications locales et l'administration de composés bismuthés par voie buccale comme adjuvant dans le traitement de la syphilis, ainsi que les heureux résultats obtenus, firent l'objet d'une communication à la Société de Biologie.

Ses essais d'injections au chien de composés solubles ou en suspension glycerinée furent suivis de cas d'empoisonnement qui furent de deux sortes; les cas aigus suivis de mort à brève échéance et les cas chroniques qui aboutissaient le plus souvent à une cachexie mortelle.

C'est à la suite de ces expériences que M. Balzer abandonna l'emploi du bismuth dans la syphilis. On fit même, pendant un certain temps, une cabale, si l'on peut dire, contre le bismuth, en le considérant comme un corps très toxique lorsqu'il était rendu soluble et pouvait entrer dans l'économie, ce qui le fit bannir en syphiligraphie.

Mais les expériences de M. Balzer furent reprises plus tard par Sauton et Robert.

C'est seulement en 1921 que Levaditi et Sazerac reprennent l'étude expérimentale du bismuth et étudient son action sur les trypanosomiasés; ils étendent leurs études à l'action du bismuth sur la

syphilis expérimentale et, devant les résultats encourageants, l'appliquent au traitement de la syphilis humaine. C'est depuis que l'on peut dire que le bismuth a pris droit de cité en syphiligraphie et d'une façon si prépondérante.

La première communication faite sur le bismuth dans le traitement de la syphilis le fut par MM. Fournier et Quenot et portait sur un nombre respectable de cas traités avec plein succès.

Mais ce ne fut qu'au Congrès des Syphiligraphes de langue française, qui se tint à Paris en 1922, au mois de juin, que la question fut posée et réglée et sans grande discussion; en effet, il est à remarquer que, contrairement à ce qui est arrivé pour d'autres médications, tout le monde fut d'accord pour reconnaître au nouveau venu toutes les vertus qu'il possédait; cela tient évidemment, d'une part, aux faits probants qui le démontraient et, d'autre part, à l'estime générale tant ici qu'à l'étranger dont jouissaient ses précurseurs.

Aujourd'hui on peut dire que le bismuth se place comme un médicament, sinon plus actif, tout au moins aussi efficace que les arsenicaux, et sûrement bien plus que le mercure.

Les observations et les travaux actuels tendent à considérer le bismuth (surtout les bismuths insolubles, les plus actifs) comme présentant en certains cas une action plus rapide que celle des arsenicaux. Les accidents muqueux secondaires, les accidents tertiaires cutanés, même les gommès, sont de cela. Au

point de vue de séroréaction il semblerait que les effets du bismuth sont à longue échéance en rapport à ceux de l'arsenic, mais se maintiennent une fois acquis et d'une façon permanente, tandis que les effets obtenus par l'arsenic, quoique étant plus rapides, sont susceptibles de varier.

Le chancre disparaît généralement en 7 ou 8 jours. Cl. Simon donne une moyenne de 13 jours pour la disparition du chancre.

Les tréponèmes disparaissent généralement après la deuxième injection, tandis que dans l'arsenic c'est 10 heures après l'injection qu'on ne trouve plus de tréponèmes; cependant avec ce médicament ils sont susceptibles de reparaître, tandis qu'avec le bismuth, une fois le résultat acquis, se maintient.

C'est surtout dans la syphilis maligne précoce que le bismuth s'est montré un agent précieux et supérieur à toutes les autres médications (Obs. de MM. Léri et Tzanck, Société de Dermatologie : cas de M. Azoulay).

Dans les céphalées rebelles le bismuth est le seul médicament capable de les modifier (Cl. Simon, Obs. de Saint-Lazare) là où le mercure et l'arsenic échouent toujours.

En fait on peut dire du bismuth qu'il se place, non en face, mais tout à côté de l'arsenic, celui-ci associé au cyanure restant le traitement de choix du chancre.

*Des incidents et accidents.* — Donnons-nous d'abord la satisfaction de répéter cette vérité heureuse que d'autres ont déjà écrit : « Le bismuth n'a

pas encore de cas mortel à se reprocher. Pour une médication aussi active comme l'est la médication bismuthée, le fait est assez heureux pour qu'il soit répété.

En règle générale on peut dire que le liseré ne manque jamais; la stomatite est bien plus fréquente à l'hôpital qu'à la ville, et ceci est dans l'ordre normal des choses, le grand facteur de la stomatite étant le mauvais état de la bouche, chose facile d'ailleurs à remédier.

L'asthénie bismuthique n'est ni fréquente ni accentuée.

Les accidents rénaux sont rares à présent (Legrain), l'albuminurie d'ailleurs est passagère le plus souvent et ne comporte pas une cessation de traitement (Obs. Cl. Simon, Société de Dermatologie).

On a signalé une grippe bismuthique pouvant nécessiter l'arrêt du traitement et une fièvre bismuthique (Milian).

Parfois, on peut noter une crise de salivation, une constriction des mâchoires, de l'oppression, une douleur rappelant celle de certaines angines (Choc amygdalien de Brin et Legrain). Incidents tous passagers.

---

## DE LA BISMUTHO-RESISTANCE

---

Il n'est pas indifférent, avant d'aborder l'histoire et l'étude des quelques observations que j'ai pu recueillir de bismutho-résistance, dont le premier cas typique remarqué et étudié le fût par MM. Lortat-Jacob et Roberti en 1922, il ne serait pas indifférent, je dis, de jeter un coup d'œil rapide sur ce qui est une résistance et comparer avec les arseno et mercuro-résistances déjà mieux étudiées et connues.

Il faut tout de suite éliminer les cas d'*insuffisance de traitement* qui ne sauraient être considérés comme des cas de résistance, ces cas se sont produits à l'aurore du traitement par le bismuth comme ils se sont produits au début de la médication arsenicale.

Il faut surtout tenir compte qu'il ne peut être question de résistance s'il n'y a pas de traitement suivi et d'absorption du médicament et ensuite suffisance des médicaments; « la vraie résistance est celle qui supporte les grosses doses dans ces conditions. »

Il faut éliminer aussi certains cas dans lesquels le bismuth avait été employé là où tous les médicaments avaient échoué, cas spéciaux, cas complexes.

Dans une observation présentée il s'agissait d'un enfant présentant des crises d'épilepsie avec séro-réaction positive et quelques stigmates d'hérédosyphilis traité sans succès par le mercure, l'arsenic et le bromure, et chez lequel le bismuth venu en dernier lieu n'avait pas amené de changement.

Dans un autre cas il s'agissait d'une leucoplasie rebelle à toute médication, le bismuth compris.

D'autres observations des cas de paralysie générale n'ayant pas été influencés ou par le bismuth et tout l'arsenal antisyphilitique; dans ces cas on ne peut pas plus parler de bismutho-résistance que d'arseno ou mercurio-résistance.

On peut dire avec Milian (*Journal Médical français*, mars 1923) : « La résistance médicamenteuse est la propriété naturelle ou acquise qu'ont certains parasites de résister, *in vivo*, à la destruction par une substance chimique déterminée. »

D'ailleurs, en dehors du parasite il y a une question de milieu, une question d'organisme qui est individuelle; on peut dire qu'il y a des malades hypo ou hypersensibles à tel ou tel médicament, qui réagissent plus ou moins avec les mêmes doses absorbées. Et un grand facteur de cet état particulier est l'état de l'organisme, l'âge comptant pour beaucoup. (Ma dernière Observation est à ce sujet assez intéressante.)

On a beaucoup discuté cette question de résistance et il y a beaucoup de théories en présence; nous

allons passer en revue les diverses opinions des cliniciens.

Déjà Erlich avait pu créer des races de spirilles arsenico-résistantes; il créait ainsi des races de spirilles résistantes dont la résistance se transmettait même pendant leur passage à travers les animaux de laboratoire. Mais à côté de cette résistance expérimentale, l'auteur avait noté une résistance naturelle, résistance qui était souvent, non seulement pour un produit donné, mais pour le groupe chimique auquel appartenait le produit.

Erlich pensait que le médicament introduit dans l'organisme était absorbé par le parasite, ce qui causait sa distinction; de là sa théorie de chimio-cepteurs, haptophores et tatophores, et, de là, que pour éviter cette résistance, qu'il pensait toujours acquise, il créa sa grosse dose d'emblée.

M. Gougerot croit à une race spéciale de spirochètes résistant à telle ou telle autre médication.

En Belgique on a publié et on a parlé des cas de syphilis résistante conjugale. Pourtant M. Roberti a traité par le bismuth une arsено-résistante; cette femme avait été contaminée par son mari qui, lui, a été traité ultérieurement par M. Roberti et qui n'était pas arsено-résistant. Il est d'ailleurs indéniable que dans tous ces cas il y ait lieu à objections et que le contrôle soit difficile.

Fournier et Schwartz admettent deux variétés de tréponèmes. Lévy-Bing de même : l'un serait plus

sensible au mercure, l'autre, le *réfringent*, serait résistant.

On pourrait penser dans d'autres cas qu'il s'agit de virulence spéciale, accrue comme c'est le cas pour d'autres microorganismes, dans les septicémies par exemple, septicémie streptococcique rebelle à toute médication, mais la clinique ne paraît pas confirmer cette hypothèse; dans beaucoup de cas il s'agit non pas de cas graves mais de cas rebelles.

Il semble cependant que ce soit dans l'organisme même de chaque malade qu'il faut chercher la cause des résistances.

La théorie de Danyzs, qui pense que le médicament agit sur le parasite en changeant le milieu sanguin, en changeant l'équilibre de ce milieu, ce qui amène la mort du parasite par hétérotomie, semblerait concorder avec les faits cliniques.

Nous savons que ce sont les leucocytes, et spécialement les grands mononucléaires, qui fixent les médicaments et qui se chargent de les distribuer dans l'organisme; sous des causes diverses il pourrait y avoir des déficiences dans ce mécanisme, ce qui donnerait lieu aux résistances.

Il est certain que l'âge est un grand facteur de variation dans la formule leucocytaire et aussi des résistances : « Dépêchez-vous d'attrapper la vérole » disait un grand Maître à ses élèves pour leur faire comprendre d'une façon plaisante combien sont difficiles à soigner les syphilis tardives.

L'action toxique ou thérapeutique d'un médica-

ment n'étant pas facteur de la dose injectée, mais de la réceptivité particulière à chaque organisme.

Au point de vue clinique ces résistances se présentent sous différents aspects.

Il y a des cas où malgré un traitement suivi et des plus intensifs, les lésions ne changent pas les séro-réactions non plus, et on trouve toujours des tréponèmes à l'ultra-microscope.

Dans d'autres cas, les tréponèmes disparaissent mais les lésions ne régressent pas.

Ou bien, sous l'effet du traitement, les lésions disparaissent pour réapparaître parfois même au cours du traitement, parfois quelques jours ou semaines après : ce sont les cas de récédive.

Il y a des cas où le malade est résistant d'emblée, résistance primitive. Dans d'autres, il le devient par la suite, après quelque laps de temps et de traitement, comme s'il s'accoutumait.

Parfois il n'y a pas récédive, mais simplement persistance de réaction positive des sérums. (Voir Observations.)

La première observation typique de bismuthorésistance a été présentée par MM. Lortat-Jacob et Roberti à la Société de Dermatologie française ; depuis, j'ai pu recueillir une autre dans le service.

M. Rabut a bien voulu m'en donner une autre, qu'il doit d'ailleurs publier ; il s'agit dans ce cas d'une malade de 60 ans, ayant résisté à toute médication et présentant une syphilis grave. Il était intéressant au point de vue de la pathogénie des résis-

tances de publier son cas. Deux autres observations que je rapporte ont été publiées par M. Clément Simon; il s'agit de cas typiques de neuro-récidives.

On aurait pu penser dans ces cas — c'était au début de la médication — à une intoxication bismuthique; les malades ont été vus par M. Balzer qui a étudié la question et qui a conclu à des accidents syphilitiques; d'ailleurs, à la Société de Dermatologie, ceci a été l'avis unanime des Maîtres.

Je parlerais d'ailleurs, à l'occasion de l'intoxication bismuthique.

M. Fournier a bien voulu me donner une Observation de séro-résistance, inédite aussi.

J'en ai recueilli quelques autres qui ont été publiées de ci de là.

Qu'ils veuillent trouver ici tous l'expression de ma bien sincère reconnaissance pour les facilités qu'ils ont bien voulu me donner.

Déjà, dès 1922 et 1923 on avait signalé de ci de là quelques cas de bismutho-résistance, néanmoins, des observations typiques n'avaient pas encore été présentées. Ce furent MM. Lortat-Jacob et Roberti qui, les premiers, présentèrent un cas et une observation bien établie et étudiée à l'appui; puis suivirent d'autres.

Je pourrais déjà citer celle que Spineta présente dans sa thèse, de « ce malade qui malgré avoir reçu 5 injections de 0 gr. 20 d'hydroxide de bismuth, présente au niveau de sa lésion un écoulement qui

devient de plus en plus riche en spirochètes (Obs. de Dramez). »

Je pourrais aussi déjà citer l'observation de M. Clément Simon (*Journal Médical français*, mars 1923) : « Malade intolérante à l'arsenic présentant des plaques de syphilides secondotertiaires du coude. B. W. + + +. Guérison locale après 10 injections de 0-10 centigr. d'hydroxide de bismuth. *Repos 5 jours ? ?* Nouvelle série de 9 injections de tartro-bismuth et d'hydroxide. B. W. 0.

« Cinq semaines après apparition sur la joue d'un placard de syphilides tuberculo-ulcéreuses. B. W. +. Nouvelle série de 12 injections. Cinq semaines après B. W. 0. Guérison. »

Mais ici il s'agissait plutôt d'une syphilis récidivante que d'une bismutho-résistance. Il s'agit peut-être même d'une maladie insuffisamment traitée.

Les Observations que je présente plus loin sont celles qui m'on paru les plus typiques, celles qui m'ont paru répondre à des cas vrais de bismuth-résistance.

J'en présente deux récidives, en cours de traitement, des accidents muqueux.

Deux neuro-récidives présentées par M. Clément Simon.

Un cas de séro-résistance typique.

Un autre cas de syphilis ayant résisté à tout traitement et qui m'a paru intéressant.

Deux autres cas.

# OBSERVATIONS

---

## OBSERVATION I

(Service de M. le D<sup>r</sup> LORTAT-JACOB, Hôpital St-Louis).

Communication de MM. LORTAT-JACOB et ROBERTI à la Société Médicale des Hôpitaux (*Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, année 1922, p. 355; et *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux*, année 1922, p. 1361).

Mlle Henriette C..., âgée de vingt ans, entre le 19 septembre 122 à la salle Alibert, Hôpital Saint-Louis, service de M. Lortat-Jacob. Cette malade, à ses dires, aurait présenté un « bouton » sur une grande lèvre à la région vulvaire, il y a quelques semaines. A son entrée, la malade présente, en dehors d'un écoulement blennorrhagique, deux plaques muqueuses érosives de 5 à 8 millimètres de diamètre siégeant sur la face interne des grandes lèvres; en outre, on constate des plaques muqueuses amygdaliennes.

La malade perd ses cheveux, se plaint de céphalée et, en plus, présente une adénopathie généralisée des plus nettes. Les ganglions épitrochléens sont très petits.

Un examen ultra-microscopique fait le 21 septembre nous montre des tréponèmes sur les plaques vulvaires. L'examen général ne montre rien de notable; il n'existe aucun antécédent morbide héréditaire, ni collatéral, ni personnel. La malade ne présente pas d'albuminurie.

Nous commençons, le 22 septembre, une série de « curaluès » <sup>(1)</sup>. On fait 2 cc. à chaque injection et aux dates suivantes :

Injection de 2 cent. cubes de Curaluès les 22, 25, 28 septembre, les 2, 5, 9, 12 octobre.

Le malade supporte parfaitement les injections, mais le 13 octobre les plaques muqueuses buccales persistent et, fait encore plus remarquable, les plaques vulvaires se sont considérablement étendues. Toute la face interne des grandes lèvres est maintenant couverte de plaques muqueuses papulo-érosives.

*On a l'impression d'une malade n'ayant jamais eu de traitement antisyphilitique.*

L'examen ultra-microscopique montre un nombre considérable de tréponèmes (8 à 10 par champ, très longs et très mobiles).

Le malade est mise à l'arséno-benzol.

(Voir : Considérations).

## OBSERVATION II ( *inédite* )

(Service de M. le D<sup>r</sup> LORTAT-JACOB, Hôpital St-Louis).

Observation de MM. LORTAT-JACOB et ROBERTI.

M. G. G... Félix, 53 ans.

Ce malade présente le 23 mai 1923 une ulcération du prépuce de 2 centimètres sur 1 centimètre. Il présente, en plus, des exulcérations recouvertes de croûtelles ayant peu de tendance à l'extension et reposant sur une base inflammatoire, légèrement surélevée et peu indurée. Le malade ne présente pourtant pas de ganglions.

Ce même jour on fait un B.-W. qui reste négatif.

---

(1) Le Curaluès est un hydroxide de bismuth en suspension huileuse (Lafage).

L'auto-inoculation reste aussi négative; à l'ultra-microscope on ne trouve pas de tréponèmes.

B.-W. : 0; ultra. : 0; auto-inoc. : 0.

Le 26 mai, on fait un nouvel examen à l'ultra-microscope; on trouve pas mal de tréponèmes : le champ est parsemé de tréponèmes mobiles et assez longs.

On met le malade au benzo-bismuth. Il reçoit une première injection intramusculaire le même jour 26 mai, puis on continue le traitement dans cet ordre :

9, 13, 16, 19, 23, 26, 29 juin;

3, 7, 10, 17, 21, 24, 28, 31 juillet;

4, 7, 13, 18 août.

*A la deuxième piqûre, l'examen ultra-microscopique ne décele plus de tréponèmes.*

Le 22 août, c'est-à-dire 4 jours avant la fin de la série, le malade ayant reçu 18 injections, on fait, en présence des accidents dont je parle plus bas, un Bordet-Wassermann qui reste positif +++.. L'Echt aussi est positif. On n'a pas cherché la floculation.

En outre, ce malade étant en plein traitement, c'est-à-dire à la fin juillet, a présenté une éruption de syphilides psoriasiformes disséminées sur le tronc, les bourses et les membres.

L'examen des muqueuses les montre saines, le malade présente une bien légère céphalée.

On refait deux nouvelles injections de benzo-bismuth qui n'amènent pas de changement.

On le met à l'arséno-benzol dont il reçoit 4 gr. 65 ctgr. du 10 septembre au 22 octobre.

Toutes les lésions disparaissent au cours de cette série et le 12 novembre-le B.-W = 0, Echt = 0.

Il a de nouveau reçu du novarsénobenzol : 5 gr. 25. B.-W. = 0.

Toutes les lésions ont disparues; *la céphalée qui ici avait résisté au bismuth a disparu par le novar.*

### OBSERVATION III ( *inédite* )

(Service de M. FOURNIER, Hôpital Cochin).

Dans cette observation, il s'agit d'un cas de séro-résistance au bismuth.

Mme Marie G..., âgée de 40 ans.

La malade entre au service atteinte de deux ulcères variqueux des deux jambes.

La malade est examinée au point de vue clinique et on ne trouve pas d'antécédents ni de stigmates de syphilis.

On fait pourtant une prise de sang et une réaction de Bordet-Wassermann. Résultat : B.-W. : +++.

La tension artérielle au sphygmomanomètre est de 13 maxima et 6½ minima.

|            |   |               |
|------------|---|---------------|
| 19 janvier | { | Bauer +       |
|            |   | Floculation + |
|            |   | B.-W. +++     |

On fait une série de 12 ampoules de Trépol.

On fait de nouveau les réactions et on trouve :

|           |   |               |
|-----------|---|---------------|
| 3 février | { | Bauer +       |
|           |   | B.-W. +++     |
|           |   | Floculation + |

On fait une nouvelle série de 12 ampoules de Trépol.

|          |   |               |
|----------|---|---------------|
| 24 avril | { | Bauer +       |
|          |   | Floculation + |
|          |   | B.-W. +++     |

On fait une série de Bioxyde de Bi sans amener aucun changement dans sa sérologie.

Le malade quitte le service le 14 mai 1924.

#### OBSERVATION IV

(Les deux observations que je rapporte ici ont été présentées par M. Clément SIMON à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie; elles ont été publiées par l'auteur dans le « *Journal Médical Français* ».

Mlle S. V..., prostituée, âgée de 19 ans, entre à Saint-Lazare pour cervicite blennorrhagique et chancres simples de l'anus.

La langue est décapillée par places, en outre la malade présente une légère syphilis pigmentaire du cou.

Le B.-W. et l'Hecht-Bauer sont fortement positifs.

*Traitement.* — La malade reçoit deux injections par semaine d'hydroxyde de bismuth en suspension grasse à la dose de 0 gr. 10 ctgr. <sup>(1)</sup>.

Le 30 octobre, après la 4<sup>e</sup> injection, la malade accuse une céphalée très vive, douleurs péri-orbitaires violentes, frissons. La température est de 40°.

Il y a une cécité complète de l'œil droit.

Le 31 octobre, la malade est vue par le Dr Onfray.

RÉSUMÉ DE L'EXAMEN. — *Etat fonctionnel* : Œil droit : Réflexe photo-moteur direct aboli, consensuel normal; vague perception lumineuse; tension oculaire normale.

Œil gauche : Réflexes normaux; vision à peu près normale.

*Etat anatomique* : Œil droit : milieux transparents. Névrite optique aiguë, papille cachée par un vaste placard hémorragique qui s'étale vers la région maculaire et présente en outre un filament flottant pré-rétinien. Grosse congestion et tortuosité des veines. Cependant, pas de

---

(1) Dans la publication du *Journal Médical Français*, on notait par erreur, 0 gr. 20 ctgr. au lieu de 0 gr. 10 ctgr. L'auteur a d'ailleurs rectifié plus tard.

saillie œdémateuse sur la papille. *Il s'agit de rétinite et non de stase.*

Œil gauche : milieux transparents, papilles à bords flous; légère congestion veineuse, névrite optique légère.

On fait à la malade un centigramme par jour de cyanure de mercure en injections intraveineuses.

Le 31 octobre : la céphalée et les douleurs orbitaires ont été complètement calmées par les sangsues. La température est tombée à 37°05.

La malade présente un bouquet d'herpès labial.

Etat général bon. 2 litres d'urine, pas d'albumine.

Le 24 novembre : nouvel examen oculaire par le Dr Onfray.

*Etat fonctionnel* : Œil droit : réflexes oculo-moteur, aboli; consensuel normal; aucune perception lumineuse.

Œil gauche : réflexes C. et V. et V. de couleurs normaux.

*Etat anatomique* : Œil droit : milieux transparents; papille blanche, atrophique, bords irréguliers; dépôts pigmentaires, vaisseaux petits, atrophie post-névritique.

Œil gauche : aspect normal sauf légère hyperhémie veineuse.

Les hémorragies abondantes constatées dans l'œil droit ont disparu.

Il s'agissait de névrite optique suraiguë.

(Voir : Considérations).

## OBSERVATION V

(Du même auteur que la précédente, présentée le même jour et publiées ensemble, par M. Clément SIMON in *Journal Médical Français*).

Eugénie M..., 46 ans, prostituée. Entre à Saint-Lazare pour chancres simples ano-vulvaires et roséole le 22 octobre 1922.

Bordet-Wassermann +, Hecht-Bauer +.

On fait à la malade deux injections par semaine de 10 centigr. d'hydroxyde de bismuth. La malade reçoit 12 injections.

A plusieurs reprises l'infirmière signale que la malade est sale et que sa chemise est souillée d'urine et de matières fécales.

30 octobre 1922. — La malade tombe en quittant sa chaise et ne peut se relever; elle n'a pas de perte de connaissance mais présente de l'excitation et du délire (la malade ne raisonne pas très bien habituellement). Il y a incontinence de sphincters.

1<sup>er</sup> novembre. — Examen de la malade : paralysie complète d'extenseurs de l'avant-bras, parésie des autres muscles des membres supérieurs.

Membres inférieurs : paralysie à peu près complète des extenseurs, surtout à gauche.

Tronc : ne peut se relever, un peu de raideur quand on l'assied avec ébauche de Koernig. Tête et cou : mouvements normaux.

Réflexes : membres supérieurs : réflexes oléo-crâniens abolis à droite et à gauche; réflexe stylo-radial normal à droite et à gauche; réflexes abdominaux inférieurs abolis.

Membres inférieurs : réflexes rotuliens faibles des deux côtés; réflexe achilléen droit aboli, gauche normal. Babinski en extension à droite; pas de trépidation spinale. Réflexes lumineux normaux.

Sensibilité à peu près normale sauf petite zone d'hyperesthésie dans la région du thorax, à gauche et en avant.

Sphincters incontinents.

Etat général. — Etat fébrile 38°. Langue rôtie; intelligence conservée; examen somatique normal en dehors des symptômes décrits.

Ponction lombaire : B.-W. Albumine 0.35. Lymphocytes 45.

2 novembre. — Légère amélioration de la paralysie. Les mouvements d'extension des membres supérieurs sont possibles mais n'ont aucune tonicité. L'état général par contre s'est aggravé. Température : 39°8. Céphalée, langue très sèche, pas de délire, sphincters incontinents.

3 novembre. — Amélioration nette des paralysies. Température 38°8.

4 novembre. — Sur la demande de M. Clément Simon, sa malade est vue par M. Tournay qui constate tous les signes décrits plus haut mais avec cette modification : le réflexe oléocrânien est revenu à gauche; si les réflexes radiaux sont conservés, le réflexe de pronation est aboli à droite et conservé à gauche.

M. Tournay pense à un foyer de myélite siégeant vers C<sup>6</sup>.

6 novembre. — Amélioration des paralysies, même état des sphincters.

8 novembre. — La malade est revue par M. Tournay. Amélioration. Température 37° et quelques dixièmes depuis trois jours. Les réflexes oléo-crâniens sont normaux des deux côtés ainsi que les réflexes achilléens et abdominaux. La langue reste toujours sèche.

10 novembre. — *Hémoculture négative.*

11 novembre. — Température 39°. Agitation, délire, obnubilation.

12 novembre. — Coma et mort.

Depuis le début des accidents nerveux on faisait tous les jours une injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de 914.

L'autopsie a été faite, j'en parlerais dans mes conclusions.

### OBSERVATION VI (*inédite*)

(Cette observation de MM. HUDELO et RABUT a été prise dans le service de M. Hudelo, à l'Hôpital St-Louis).

Mme N..., 60 ans. La malade présente une roséole généralisée et typique.

Le B.-W. reste négatif. La réaction de floculation est aussi négative.

On fait d'abord à la malade une série de novarsénoben<sup>zol</sup>ol.

On commence par 0 gr. 15 et on continue 0,30, 0,45, 0,60 et 0,75, cette dose on la répète trois fois.

Dix jours après la dernière injection, la malade présente une éruption de syphilides papuleuses typiques. On fait le B.-W. qui reste négatif ainsi que la floculation.

On met alors la malade au bismuth. Elle reçoit 15 injections, soit deux injections hebdomadaires de « curaluès ».

A la fin de la série on ne trouve aucun changement sauf quelques nouveaux éléments qui sont apparus. On soumet la malade aux injections de calomel en suspension huileuse sans aucun résultat.

On remet la malade au « curaluès » et on lui administre en même temps de l'iodure par voie buccale. Pas de changement, l'état de la malade reste inchangé au point de vue des lésions qu'elle présente.

Les réactions sérologiques restent aussi les mêmes; par contre, la malade se cachectise. L'état général est très précaire et le pronostic reste très sombre.

### OBSERVATION VII

(In Thèse de SPINETA, externe des Hôpitaux, Paris, 1923).

Jeune femme, 17 ans, entre dans le service avec une

roséole et présentant, en plus, des syphilides papulo-hypertrophiques de la vulve.

Les réflexes sont normaux. B.-W. +++.

La malade est soumise au traitement bismuthique et reçoit tous les quatre jours une injection intramusculaire de tartrobismuthate. La malade reçoit en tout 20 injections.

Les lésions, sous l'influence du traitement, régressent rapidement et finalement disparaissent.

La malade demande à partir. On fait un B.-W qui est négatif.

La malade quitte le service.

Elle revient, quelques mois après, couverte de syphilides tertiaires. Les réflexes sont abolis. La réaction de B.-W. donne ++++.

Donc syphilis secondaire, qui, quoique pas très intensivement traitée a évolué en syphilis tertiaire en quelques mois et malgré 20 injections de tartro-bismuthate.

### OBSERVATION VIII

(Thèse de SPINETA, Paris, 1923).

Malade du service de M. Milian, hôpital Saint-Louis.

Cette malade entre dans le service parce qu'elle présente une ulcération syphilitique typique, présentant des tréponèmes, de la jambe gauche.

La réaction de B.-W. donne +++.

On met la malade au traitement par le bismuth. Elle reçoit tous les 3 jours une injection intramusculaire de iodo-bismuthate : 18 injections en tout, chaque injection comportant une quantité de iodo-bismuthate égale à 0 gr. 20.

A la fin de la série, les lésions n'avaient pas changées,

l'ulcération était la même comme si la malade n'avait pas reçu de traitement.

La réaction de B.-W. restait positive.

Pourtant la malade a présenté au début un liséré gingival assez marqué et finalement a fait de la stomatite assez marquée.

On met la malade au novarsénobenzol et les lésions disparaissent rapidement. Guérison.

*Quelques autres cas cités :*

OBSERVATION IX (résumée)

Je peux citer le cas de cet enfant hérédo-syphilitique présenté par M. Tixier à la séance du 30 décembre 1921 de la Société Médicale des Hôpitaux.

Michel R..., 12 ans, né à terme.

Le père a eu un chancre à 33 ans, ne s'est jamais traité. A cinquante ans. B.-W. +++. Novarsénobenzol qui est mal supporté.

Mère bien portante.

L'enfant n'a pas d'antécédents jusqu'à l'âge de huit ans. Marche et dents normales; varicelle, rougeole normales; à deux ans, crise d'épilepsie, convulsions cloniques et toniques généralisées, il n'a jamais présenté d'autre crise, mais il est agité, violent, brutal. Depuis 4 ans : médication thyroïdo-bromurée.

À huit ans : éruptions. Va aux Enfants malades. B.-W. +++. Reçoit mercure.

A 11 ans : gomme ulcéreuse de la langue empiétant sur toute la moitié droite. Reçoit novar. Cicatrisation lente.

A 12 ans  $\frac{1}{2}$  : nouvelle gomme région parotidienne, et ulcération gommeuse lèvre inférieure. Reçoit 1 gr. 40 de galyl. Cicatrisation longue.

11 novembre. — Apparition de nouvelles gommes et

ulcérations qui ne cèdent plus à l'arsenic ni au traitement local de calomél et d'iode colloïdal.

On combine l'huile grise. On obtient cicatrisation tardive.

Le 8 juin : nouvelle ulcération, état mental médiocre. L'enfant ne tolère plus l'iodure, reçoit le sulfarsénol sans grand résultat, ainsi que le cyanure jusqu'à dose de 1 centigramme.

6 juillet : kératite double. On est obligé de cesser le cyanure pour cause de signes d'intolérance.

Le 25 juillet : nouvelle gomme qui cède en 15 jours au biiodure Hg. et iodure potassium.

Le 6 octobre : l'enfant présente des tics, B.-W. légèrement positif.

6 novembre. — Le malade revient : gomme ulcéreuse sur toute la lèvre, tics généralisés, état général mauvais.

L'enfant est mis au Trépol, il reçoit 1 gr. 55 de ce médicament. Guérison (relative), car M. Tixier rapporte dans le *Journal Médical Français* de mars 1924 que, par la suite, cet enfant qui était intolérant et résistant au mercure et à l'arsenic, comme nous l'avons vu plus haut, est devenu aussi résistant au bismuth malgré tous les espoirs qu'on pouvait se faire au début.

#### OBSERVATION X (résumée)

Cas très intéressant qui peut donner à réfléchir sur la pathogénie des résistances.

A la séance du 8 mai 1924 de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, un nouveau cas de bismutho-résistance a été présenté par M. Galliot.

Je n'ai pu me procurer l'observation complète de ce nouveau cas. Cependant, pour ce faire, se rapporter au *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, séance du 8 mai 1924, ce numéro n'ayant pas encore paru.

Il s'agit d'un malade qui, étant en plein traitement bismuthique, a été atteint d'une paralysie de la sixième paire.

(Voir communication, à la Société de Dermatologie, de M. SALLIOT, *Presse Médicale*, 17 mai 1924).

---

## CONSIDERATIONS

---

En lisant ces Observations il faut convenir, sans que cela enlève rien à la valeur du bismuth, à des cas de bismutho-résistance; d'ailleurs, l'arseno-résistance si bien établie et souvent observée n'a rien enlevé de la valeur de l'arsenic.

Ici il ne s'agit pas d'insuffisance de traitement.

Dans ma première Observation on aurait pu d'abord penser que le médicament n'avait pas été absorbé. On aurait pu croire à un cas d'enkystement. Il n'en est rien; l'examen des urines fait par M. Rahowan l'interne en pharmacie, montra la présence du bismuth. Il s'agit bien d'un malade ayant reçu 1 gr. 12 centigr. de *bismuth-métal* en 20 jours, le « curalues » contenant 0.08 de métal par cent. cube, le malade recevait 0.16 de métal par injection, doses très suffisantes. De plus, il s'agit bien d'accidents locaux, là justement où le bismuth agit le mieux et donne ses résultats les meilleurs.

Ma deuxième Observation montre un cas analogue, mais ici il ne s'agit pas des accidents muqueux, néanmoins il y a bien eu résistance récidivante avec séro-

réactions résistantes, accidents qui tous ont cédé à une autre médication aussitôt qu'appliquée.

Dans ma troisième Observation, c'est un cas de séro-résistance au bismuth. Le fait est d'autant plus typique que c'est justement la réaction de floculation qui est la plus sensible au bismuth; on la voit céder le plus souvent à la deuxième injection.

Les deux autres cas qui suivent, de neuro-récidive, en cours de traitement, pourraient donner lieu à penser à des cas d'intoxication par le bismuth.

Je vais me permettre de rappeler brièvement les symptômes de l'intoxication bismuthique telles qu'ils ont été observés par les expérimentateurs et les cliniciens. (Balzer, surtout à notre époque, Orfila, Lusan 1840; Rabuteau, Lubinski, Lebedep, Feder, Meyer.)

Il y a intoxication aiguë et chronique.

Dans les cas d'empoisonnement aigu (Villejean) il s'agit d'un syndrome bulbaire, nausées, vomissements, perte de connaissance et paralysie, arrêt de la respiration et mort.

Dans l'intoxication chronique on observe de la salivation, la diarrhée, la stomatite et enfin une cachexie progressive.

A l'autopsie on trouvait une congestion du foie et des reins.

C'était la rate qui emmagasinait le bismuth; les reins, le foie et les glandes salivaires l'éliminaient.

En revenant donc à une quatrième Observation nous avons une névrite optique qui se développe en plein traitement bismuthique. Pour ce que je viens de

dire on voit que la bismutho-intoxication ne donne jamais de rétinite, tandis que la névrite optique syphilitique est la règle.

Dans la cinquième observation il s'agit d'un cas de mort par lésions syphilitiques, et on aurait pu penser à une bismutho-intoxication; mais, comme le fait noter M. Clément Simon, la médication bismuthée a été suspendue et remplacée par l'arsenic dès le début des lésions nerveuses. En plus, par ce que j'ai dit plus haut à propos de l'intoxication par le bismuth, on ne voit pas de cas de lésions de méninges, cervicales ou médullaires.

La méningo-myélite qui a été révélée par l'autopsie (méninges cérébrales et spinales très vascularisées, épaissies, dépolies; rien à la coupe du cerveau, foyer de ramollissement au niveau du 6<sup>e</sup> segment cervical et la moitié supérieure du 7<sup>e</sup>), la méningo-myélite, dis-je, est du domaine de la syphilis, sa gravité particulière dans le cas présent est peut-être l'apanage du terrain : malade âgée. Il me semble que ce facteur doit être retenu en ce qui concerne les syphilis graves.

On aurait pu croire à une septicémie, mais l'hémoculture a été négative.

L'observation qui suit est aussi intéressante au point de vue de la question résistance et terrain; voici encore une malade âgée qui présente une syphilis grave et résistant à toute médication.

Les autres cas qui suivent, de bismutho-résistance,

viennent affirmer que le bismuth, comme les autres médicaments, trouve aussi ses cas d'échec ; il m'a paru intéressant de le noter à côté de tant de bienfaits qu'il accomplit.

---

## CONCLUSIONS

---

a) On peut donc conclure des faits exposés ci-dessus que certains syphilitiques sont bismutho-résistants, comme d'autres sont mercuro ou arseno-résistants.

b) Qu'il faut penser à la bismutho-résistance pour savoir la déceler à temps, et qu'on peut y obvier en employant toujours, surtout dans les cas graves, une médication combinée et non pas un seul agent thérapeutique quel qu'il fût.

c) Que ces cas de résistance n'ôtent rien de la valeur thérapeutique du bismuth qui reste et s'affirme un médicament de premier ordre semblable à l'arsenic.

Vu Bon à imprimer :  
*Le Président de Thèse,*  
JEANSELME.

Vu et PERMIS d'imprimer  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
APPELL.

Vu  
*Le Doyen,*  
ROGER.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Un cas de bismutho-résistance (*Bulletin Société méd. des Hôp.*, 1922, p. 1361).
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth (*Soc. Biologique*).
- LAUBRY et BORDET. — Valeur de la médication bismuthée au cours des arthrites syphilitiques.
- Récidives de la syphilis après le traitement par le 606 (*Annales des maladies vénériennes et syphilitiques*, 1913).
- DROUIN. — Action de quelques substances non spécifiques sur la réaction de B.-W.; action des terres rares au point de vue thérapeutique (*Gazette des Hôpitaux*, 1920).
- Généralisation syphilitique malgré un traitement énergique par le novarsénobenzol (*Bulletin de Dermatologie*, séance du 9 novembre 1923).
- DECROP et SALLE. —
- BAYET (H.). — Le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, nouveau médicament antisyphilitique (*Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*).
- GUIBERT. — Sur un cas de mercuro et arséno-résistance cédant au traitement par le bismuth (*Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 6<sup>e</sup> série).
- LÉVY-BING, BELGODÈRE et AUCLAIR. — Recherches radio-graphiques sur l'absorption de médicaments et plus

spécialement de composés bismuthiques insolubles par la voie intramusculaire.

ERLICH et KARRER. — *Berichter der Deutsche chemische Gesellschaft*, 1913, p. 3659).

BARRIOS DE MEDINA. — Tratamiento de la syphilis por la sales de bismutho (*Actas Dermato-Syphiligraphicas*, 1922).

BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth (*Soc. Biologique*, 1889).

— Recherche du bismuth dans les humeurs (*Journal de Pharmacie et Chimie*, janvier 1922).

RAYOL (N.). — Le bismuth dans l'arséno et mercuro-résistance (*Thèse*, 1923).

COLLETTE (R.). — Arséno-résistants (*Thèse*, 1923).

DIDRY. — Recherches expérimentales sur les sels solubles de bismuth (*Thèse*, 1923).

DELAGE. — Intoxications par les sels de bismuth; troubles rénaux (*Thèse Paris*, 1922).

DEMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth

BERTHET (A.). — Syphilis et bismuth (*Thèse Paris*, 1922).

LAVAUX. — Arséno-mercuro-résistance; novarsénobenzol et cyanure; essais de traitement par les sulfates de terres rares (*Thèse*, 1920).

— Intoxication par les sels de bismuth (*Thèse Paris*, 1917).

VAUZELLES. — Injections intramusculaires et intraveineuses de sels de mercure (*Thèse*, 1908).

PINARD (M.). — Superinfection et réinfection syphilitique (*Thèse Paris*, 1908).

BRIN et P. LEGRAIN. — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis*, chez E. Doin, Paris, 1924.

— Généralisation syphilitique malgré un traitement énergique par l'arsénobenzol (*Bulletin de Dermatologie*, séance de la Société, 9 novembre 1922).

LÉRI et IZANCK (*Société de Dermatologie* : observation).

Le bismuth dans la syphilis maligne précoce.

— *Journal de la Société médicale des Hôpitaux*, déc. 1921.

— *Journal Médical français*, mars 1923.

— *Presse Médicale*, 17 mai 1924. — Voir *Société de Dermatologie*, séance du 8 mai 1924.

LORTAT-JACOB et BETHOUX. — Les sels de bismuth dans les diverses manifestations de la syphilis (*Progrès médical*, 5 décembre 1923).

---





